Journal of Military Medicine
2024, Volume 26, Issue 4
Pages: 2395-2408
doi 10.30491/jmm.2024.1006697.1198

Gene Drive: Biosecurity Challenges and Risks

Mehdi Zeinoddini [1*], Zahra Mardashti [1]

[1] *Department of Science and Biotechnology, Faculty of Passive Defence, Malek Ashtar University of Technology, Iran*

Received: 1 July 2024 **Accepted:** 5 October 2024

Abstract

With the development of gene editing technology based on CRISPR, the second revolution in biology began and hopes for treatment of incurable diseases were strengthened. But along with the positive benefits of this technology, its risks in the form of designing new biological agents were also highlighted. In this regard, genomic vandalism through DNA hacking and the use of gene drives has attracted attention. For the first time in 2018, genome editing was added to the annual list of threats posed by weapons of mass destruction and ETC, a biotechnology watch organisation, also raised concerns about gene drives or gene bombs, saying gene drives could be weaponized to target the human microbiome or major food sources. Also, Bill Gates gave explanations about the rapid spread of genetic changes in the mosquito population and their extinction by gene drive technology. Using gene editing technology, gene drives can be quickly spread among a population by insects. As a result, we should learn how to properly deal with this new technology, which can be both useful and dangerous. In this study, the challenges and risks of gene drives in terms of biosecurity and the possibility of their weaponization in the form of gene bombs are reviewed and evaluated. The present study was conducted by interpreting the information obtained from scientific articles and books and searching keywords such as Gene drive, Daisy drive, Biothreat and CRISPR on NCBI, Google, Scopus, Sciencedirect and Pubmed websites.

Keywords: Gene Drive, CRISPR, Biosecurity, Gene Bomb.

*Corresponding author: **Mehdi Zeinoddini,** Email: zeinoddini52@mut.ac.ir

مجله طب نظامی
دوره ۲۶، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۳
صفحات: ۲۴۰۸-۲۳۹۵
10.30491/jmm.2024.1006697.1198

درایو ژنی: چالش‌ها و مخاطرات امنیت زیستی

مهدی زین‌الدینی[1*]، زهرا مردشتی[1]

[1] *پژوهشکده علوم و فناوری زیستی، مجتمع دانشگاهی پدافند غیرعامل، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، ایران*

چکیده

با توسعه فناوری ویرایش ژنی مبتنی بر کریسپر، انقلاب دوم زیست شناسی آغاز گردید و امیدها جهت درمان بیماری‌های صعب‌العلاج، قوت گرفت. اما در کنار فواید مثبت این فناوری، مخاطرات آن در قالب طراحی عوامل زیستی نوپدید هم برجسته شد. در این راستا، خرابکاری ژنومی با هک DNA و استفاده از درایوهای ژنی (Gene Drive) مورد توجه قرار گرفت. برای اولین بار در سال ۲۰۱۸، ویرایش ژنوم به فهرست سالانه تهدیدات ناشی از سلاح های کشتار جمعی اضافه شد و یکی از سازمان‌های دیده‌بان زیست فناوری به نام ETC نگرانی خود را از درایوهای ژنی یا بمب‌های ژنی، مطرح کرد و اذعان داشت درایوهای ژنی می‌توانند برای هدف قرار دادن میکروبیوم انسان‌ها یا منابع اصلی غذایی، مسلح گردند. همچنین Bill Gates در مورد چگونگی گسترش سریع تغییرات ژنتیکی در جمعیت پشه‌ها و منقرض کردنشان توسط فناوری درایوژنی، توضیحاتی ارائه کرد. با استفاده از فناوری ویرایش ژن، درایوهای ژنی را میتوان به‌واسطه حشرات به سرعت در میان یک جمعیت شایع نمود. در نتیجه ما باید نحوه صحیح برخورد با این فناوری جدید که می‌تواند مفید و از طرفی دیگر تهدیدکننده باشد را بیاموزیم. در این مقاله چالش‌ها و مخاطرات درایوژنی از نظر امنیت زیستی و احتمال تسلیحاتی شدن آن‌ها به شکل بمب‌های ژنی، بررسی و ارزیابی می‌گردد. مطالعه حاضر با تفسیر اطلاعات حاصل از مقالات و کتاب‌های علمی و جستجوی کلیدواژه‌های Gene drive، Daisy drive، Biothreate و CRISPR در وبگاه‌هایی چون NCBI، Google، Scopus، Sciencedirect و Pubmed انجام شد.

کلیدواژه‌ها: درایو ژنی، کریسپر، امنیت زیستی، بمب ژنی.

*نویسنده مسئول: **مهدی زین‌الدینی.** پست الکترونیک: zeinoddini52@mut.ac.ir
دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۱۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴

مقدمه

یکی از جدیدترین ابزارها برای ویرایش ژن، فناوری کریسپر است که از سال ۲۰۱۲ به دلیل ویژگی‌های خارق العاده‌ای که داشت توجه محققان را به خودش جلب کرد. ویرایش ژنوم مبتنی بر کریسپر دانشمندان را قادر می‌سازد طیف نامحدودی از تغییرات موروثی را در ژنوم جانداران ایجاد کنند. همچنین این امکان را فراهم کرده که پژوهشگران بتوانند به‌طور همزمان و با دقت بالا چندین ژن را تحت تاثیر قرار دهند. کاربردهای ویرایش ژن بسیار فراتر از برش و ترمیم یک ناحیه از DNA هدف است (۱) و می‌توان ناقل‌های پاتوژنی را ساخت که به طور اختصاصی عمل نمی‌کنند، یعنی می‌توانند تعداد قابل توجهی از افراد یک گونه یا یک جمعیت را فارغ از ویژگی‌های فیزیولوژیکی و ژنتیکی که دارند، تحت تاثیر قرار بدهند. اکثر راهکارهای دفاعی توسعه‌یافته علیه تهدیدات زیستی اختصاصی عمل می‌کنند، یعنی بر اساس ویژگی‌های یک ویروس یا یک باکتری خاص برنامه‌ریزی شده‌اند اما ویرایش ژنوم وابسته به کریسپر، می‌تواند منجر به شکل‌گیری حملاتی شود که تمام این راهکارهای دفاعی را دور زده و با پاتوژن‌های کاملا جدید و دستکاری شده به اهدافش برسد (۲). درایوهای ژنی، المنت‌های ژنتیکی خودخواهی هستند که می‌توانند ضمن همراه شدن با ارگانیسم‌هایی که تولیدمثل جنسی دارند، افراد زیادی از یک گونه زنده را هدف قرار داده و ژنوم آن‌ها را ویرایش نمایند. توسعه این المنت‌ها برای چندین دهه ادامه داشته است اما بعد از معرفی ویرایش ژنی مبتنی بر کریسپر، سرعت تحقیقات این حوزه بالا گرفت زیرا ترکیب این دو فناوری، سهولت اعمال ویرایش‌های دلخواه در مقیاس وسیع را همراه خواهد داشت و تعداد بسیار کمی از ناقلین ویرایش شده با درایو، می‌توانند خیل عظیمی از افراد گونه هدف را دچار تغییر کنند. درایوهای ژنی مبتنی بر کریسپر در حال حاضر روی جاندارانی مانند مگس میوه، پشه و مخمر، به صورت کنترل شده داخل محیط آزمایشگاه، مورد آزمون قرار گرفته‌اند. این ارگانیسم‌ها معروف به موجودات تحت اثر درایوژنی یا به اختصار GDOها (Gene Drive Organisem) می‌باشند که در حال حاضر هیچ ورود برنامه‌ریزی شده‌ای به طبیعت نداشته‌اند ولی تخمین زده می‌شود این اتفاق به زودی رخ خواهد داد (۳،۴). درایوهای ژن مبنی بر کریسپر خودپایدار کننده هستند و سرعت بالا در وراثت باعث شده که از انتخاب طبیعی پیشی بگیرند، یعنی حشرات آلوده شده با درایوها، تکثیر می‌شوند و ژن تحت اثر درایوها را به طور نامحدود به نسل‌های بعدی منتقل می‌کنند، این چیزی است که درایوهای ژنی که وارد ژنوم می‌شوند را بسیار قدرتمند و البته خطرناک کرده است. درایوهای ژنی برای انتقال و اثر به جاندارانی وابسته هستند که تولیدمثل جنسی داشته و ترجیحا چرخه زادوولدشان کوتاه باشد، آن‌ها می‌توانند هم ارگانیسم حامل خود و هم جانداری که در نهایت به آن وارد می‌شوند را هدف قرار دهند (۵–۸).

درایوهای ژنی یکی از چالش برانگیزترین مکانیسم‌های مشتق شده از فناوری کریسپر هستند، زیرا همانقدر که می‌توانند در مهار تهدیدات زیستی مانند کنترل پشه‌های ناقل بیماری و آفات کشاورزی موثر واقع شوند، قابلیت تسلیحاتی شدن، ارتقا سلاح‌های زیستی، تغییر یک گونه و اصلاح نژادی را نیز دارا می‌باشند (۲). درایوهای ژنی این پتانسیل را دارند که به سرعت در یک جمعیت شایع شوند، آن‌ها همچنین حامل آللی هستند که برای یک هدف خاص مهندسی شده و محموله ژنی خاصی را حمل می‌کند. این المنت‌های زیستی ممکن است برای سرکوب مستقیم یک جمعیت با هدف قرار دادن یکی از ژن‌های ضروری نیز مورد استفاده قرار بگیرند که این درایوهای سرکوب کننده به طور بالقوه استراتژی‌های کنترلی برای ناقلان بیماری، گونه‌های مهاجم یا آفات کشاورزی می‌باشند (۷). بیشترین استفاده از درایوهای ژنی برای سرکوب پشه‌های آنوفل ناقل مالاریا بوده است و اکثر آزمایشات جاری این حوزه روی گونه‌های مختلفی از پشه‌ها، مگس‌ها و مخمر می‌باشد. هدف‌گذاری محققین برای تحقیقات آتی متاثر ساختن پستانداران موذی از قبیل موش و برنامه‌ریزی برای بررسی عملکرد درایوهای ژنی روی انسان‌ها است (۸). تئوری دیزی درایوها به جای درایوهای ژنی معمولی محققین را قادر خواهد ساخت بتوانند تنها یک محدوده خاص و یک گونه منحصر به فرد را هدف ویرایش‌های گسترده قرار بدهند و نگران پخش شدن درایوها فراتر از مرزهای جغرافیایی نباشند. علاوه بر این، آنتی کریسپرها که قابلیت از کار انداختن کمپلکس کریسپری را در هر مرحله‌ای که باشد دارند، می‌توانند یکی از راهکارهای موثر جهت مقابله با پراکنش درایوهای ژنی باشند (۶،۹). هدف از مطالعه پیش‌رو، مروری بر کاربردهای صلح‌آمیز درایوهای ژنی، بررسی مخاطرات حاصل از آن‌ها و ارایه راهکارهای پیشگیرانه در جهت مقابله با تهدیدات حاصل از این فناوری نوین می‌باشد.

فناوری درایوژنی و اهمیت آن

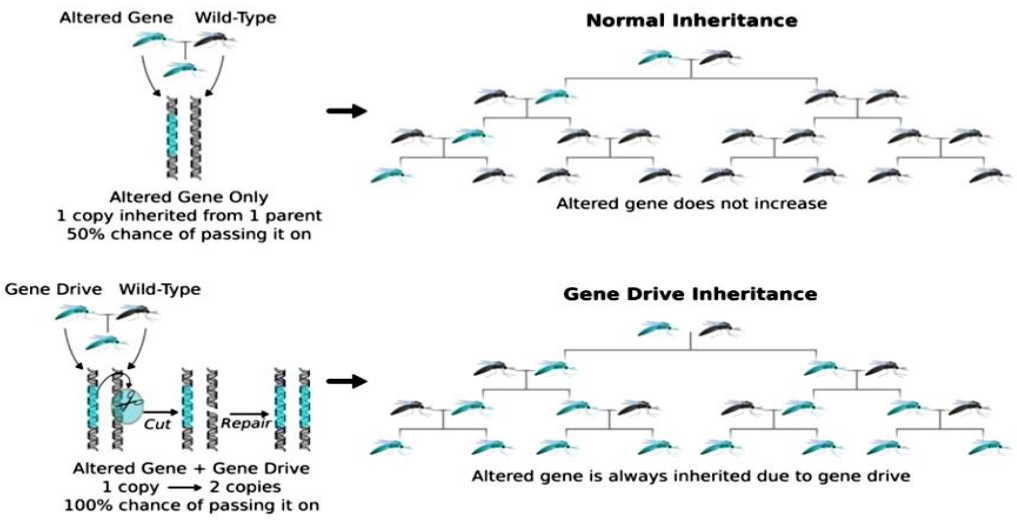
درایوهای ژنی سیستم های مهندسی شده‌ای هستند که عموما از cas9 برای برش دادن ناحیه خاصی در کروموزوم هدف استفاده می‌کنند. سلول به‌واسطه سیستم ترمیمی خودش و انجام نوترکیبی همولوگ شکست ایجاد شده را ترمیم کرده و در این مرحله درایوهای ژنی وارد ناحیه شکسته، شده و درون ژنوم ارگانیسم هدف تثبیت می‌شوند (۱۰). فناوری کریسپر سازگاری بالایی برای استفاده شدن همراه درایوهای ژنی دارد که همین امر درایوها را به بمب‌های ژنی تبدیل کرده که می‌توانند اثرات وسیع و قابل توجهی بر جوامع انسانی، حیوانی و گیاهی بگذارند. می‌توان درایوها را درون حشرات سریع التکثیری که تولیدمثل جنسی دارند، مانند پشه و مگس جاگذاری کرد، سپس با آلوده کردن یک ناحیه مثلا با رها سازی پشه های اصلاح شده در یک مزرعه کشاورزی، یک جمعیت خاص را با سرعت بالایی تحت تاثیر قرار داد. این کار هم می‌تواند برای درمان‌های دسته جمعی مثلا ریشه کن کردن مالاریا و هم برای

آسیب رساندن به یک گونه خاص، پیاده سازی شود (۶). علاوه بر cas9 که عموم آزمایشات درایوژنی با آن راه‌اندازی شده‌اند، cas12a نیز ثابت کرده می‌تواند ویرایش‌های دلخواهی را همراه درایوها اعمال نماید و نسل جدید درایوهای ژنی را پایه گذاری کند. مزیت cas12a این است که نسبت به دما حساسیت دارد و با بالا و پایین کردن دما می‌توان درایوژنی مورد نظر را فعال یا غیرفعال نمود. همچنین می‌توان یک درایوژنی واحد را با هر دو آنزیم cas12a و cas9 تجهیز کرد تا دو ویرایش مختلف توسط یک درایو به طور همزمان اعمال گردد (۱۱). درایوهای ژنی را می‌توان به چهار دسته تقسیم کرد: ۱) درایوهای ژنی خود محدودکننده که برای اثربخش بودن آن‌ها، باید مکررا جاندار مهندسی شده را درون یک جمعیت وحشی رهاسازی کرد، به عبارتی در این نوع از درایوها نوعی محدودیت وجود دارد که مثلا بعد از ۴۰ نسل، فعالیت درایو متوقف شده و گونه تحت اثر به حالت وحشی خود برمی‌گردد. لذا طبیعی است در صورت تمایل برای ادامه‌دار شدن تغییرات مد نظر، مجددا باید حشره حاوی درایو را درون جمعیت هدف، رها سازی کرد، ۲) درایوهای ژنی جهانی که با یکبار رهاسازی جاندار تغییر ژنتیکی یافته، می توانند اثر خود را بر جمعیت هدف بگذارند، این درایوهای ژنی برای غیرفعال شدن در نسل خاصی برنامه‌ریزی نشده‌اند و اثر آن‌ها همیشگی خواهد بود، ۳) درایوهای ژنی که باعث سرکوب بیان ژنی خاص، صفتی خاص و به طبع جمعیت خاصی می‌شوند و گاها انقراض گونه هدف را در پی دارند و ۴) درایوهای ژنی که صرفا منجر به جایگزینی ژن مهندسی شده با نوع وحشی آن می‌گردند (۱۴-۱۲).

درایوهای ژنی به همراه اندونوکلئازهایی که به طور اختصاصی مکان خاصی را برش می‌دهند، برای گسترش صفات در یک جمعیت، اولین بار بیش از یک دهه پیش مطرح شدند و ژن‌های اندونوکلئاز خانه‌ای یا HEGs (Homing Endonuclease Genes) نام گرفتند. پروتئین‌های کدگذاری شده همراه HEGها می‌توانند توالی ۱۵ تا ۳۰ جفت بازی DNA را تشخیص داده و بشکنند. شکست دو رشته‌ای ناشی از برش، اغلب با استفاده از کروموزوم همولوگ به عنوان یک الگو، ترمیم می‌شود و به طور موثر یک صفت هتروزیگوت به یک هموزیگوت تبدیل می‌گردد. از طریق این مکانیسم، HEGها می‌توانند به سرعت در یک جمعیت گسترش یابند. گفتنی است علاوه بر سیستم کریسپری، هر نوکلئاز دیگری به همراه یک توالی شناسایی کننده که به اندازه کافی طولانی باشد و بتوان آن را طوری طراحی کرد که یک مکان ژنومی خاص را شناسایی کرده و وارد آنجا بشود، می‌تواند به عنوان یک درایوژنی عمل کند. اما درایوهای مبتنی بر کریسپر نوید یک مکانیسم انعطاف پذیرتر را برای اصلاح و سرکوب جمعیت می‌دهند. این سازه‌ها با بریدن یک آلل وحشی در مکان هدف کار می‌کنند. با این همه گسترش درایوهای ژنی مبتنی بر کریسپر گاها این ایراد را دارند که حین ترمیم انتهایی شکاف ایجاد شده توسط Cas9، با تشکیل آلل‌های مقاومتی خنثی می‌شوند (۷).

درایوهای ژنی هدایت شونده با RNA، یک کاست DNA کدکننده Cas9 و RNA راهنما (sgRNA) که توسط توالی‌های مکمل به ناحیه هدف متصل می‌شود را وارد سلول‌های زایا می‌کنند. کپی شدن سازه در آلل هدف، منجر به تداوم بیان Cas9 و sgRNA و کپی شدن سازه در آلل های دیگر می‌شود. به این ترتیب، تبدیل مکرر هتروزیگوت ها به هموزیگوت ها باعث می‌شود هموزیگوت‌ها و درایوهای ژن در میان جمعیت گسترش یابند (۱۶-۱۲). اخیراً، یک درایوژنی مبتنی بر کریسپر با ترکیب یک پروموتر بهبود یافته برای سرکوب جمعیت کوچکی از پشه‌های آنوفل، با موفقیت مورد آزمایش قرار گرفت (شکل ۱). با این حال مدل‌سازی محاسباتی نشان داده است که سیستم‌های درایوژنی برای سرکوب جمعیت ممکن است همچنان با موانع تکاملی و اکولوژیکی مواجه شوند (۷). انجام ویرایش ژن به‌واسطه فناوری کریسپر، به دلیل محدودیت قوانین وراثتی مندلی، در برخی از جانداران به کندی صورت می‌گیرد اما ترکیب این فناوری با درایوژنی که امکان تغییر یک جمعیت مانند گونه خاصی از پشه‌ها را به طور کامل دارد، می‌تواند سرعت ویرایش ژن را تا حد قابل قبولی افزایش دهد. به‌کارگیری کریسپر همراه درایوژنی می‌تواند اختصاصیت ویرایش ژنوم توسط آن‌ها را نیز افزایش دهد و یک تغییر منحصر به فرد را درون جمعیت هدف، دقیقا در همان ناحیه‌ای از ژنوم که برایش برنامه‌ریزی شده پیاده کند. البته مشاهده اثربخش بودن یا نبودن ویرایش انجام شده توسط کریسپر و درایوژنی در جمعیت جاندارانی مانند انسان که بازه تولیدمثلی طولانی دارند ممکن است ده‌ها و گاهی صدها سال طول بکشد، همین دوره طولانی مدت ممکن است گاهی اثرات مهندسی ژنتیک انجام شده را از بین برده و باعث عدم موفقیت درایوها بشود (۱۷).

درایوها توانایی رقم زدن اتفاقات و حوادث در مقیاس وسیع را دارند و می‌توانند یک بیماری برنامه‌ریزی شده را به طوری که قابل ارث باشد، درون یک جمعیت شایع کنند و یک اصلاح ژنتیکی هدفمند را در جمعیت مشخصی اعمال نمایند. در تولیدمثل جنسی، هر فرزند یک کروموزوم را از والد نر و یک کروموزوم را از والد ماده دریافت می‌کند. در صورت مهندسی کردن کروموزوم یکی از والدین و توسعه درایوژنی در ژنوم آن، نسل بعدی یک کروموزوم طبیعی و یک کروموزوم مهندسی شده را ارث خواهد بود. کروموزوم مهندسی شده می‌تواند همراه با کریسپر باشد که مانند قیچی عمل کرده و طی تولیدمثل جنسی، باعث برش کروموزوم طبیعی شود. در این مرحله کروموزوم وحشی برای ترمیم شدن از کروموزوم مهندسی شده به عنوان قالب استفاده می‌کند و عینا تغییرات مهندسی شده را درون کروموزوم وحشی پیاده‌سازی می‌کند. به این ترتیب درایوژنی طی نسل‌ها منتقل شده و باعث اعمال تغییرات مورد نظر درون کروموزوم های وحشی می‌گردد (۱۸). درایوهای ژنی می‌توانند خودشان را در طبیعت تثبیت کنند و چیزی که آن‌ها



شکل-۱. تصویری از وراثت جاندارن متاثر از درایوهای ژنی و گسترش سریع این المنت‌ها بین سویه‌های هدف (۱).

را از همتایان خودشان متمایز می‌سازد این است که آن‌ها مستقیما وارد ژنوم جاندار شده و ژنتیک را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اثرات درایوهای ژنی در سرکوب یک جمعیت یا تغییر رفتار آن‌ها شدیدتر است، بعد از ورود به جاندار زنده تا مدت های طولانی عملکرد دارند و طی نسل‌ها بدون نیاز به پشتیبانی و شارژ شدن به ارث می‌رسند، پراکنش آن‌ها توسط موجودات حامل به راحتی انجام می‌گیرد و با درصد بالایی منحصرا گونه‌ای را تحت تاثیر قرار می‌دهند که برای آن توسعه پیدا کرده‌اند. درایوژنی را تنها می‌توان درون جاندارانی که تولیدمثل جنسی دارند توسعه داد و نمی‌توان آن‌ها را درون باکتری‌ها، ویروس‌ها و برخی از گیاهان قرار داد. جاندارانی که دوره تولیدمثلی کوتاه‌تری دارند برای حمل کردن درایوهای ژنی نسبت به جاندارانی که بازه تولیدمثلی طولانی‌تری دارند مناسب‌تر می‌باشند، از این‌رو حشرات نسبت به پستانداران ترجیح داده می‌شوند. از طرفی جاندارنی که به‌صورت گروهی زندگی می‌کنند کاندیدهای مناسب‌تری برای دربرگرفتن درایوهای ژنی می‌باشند (۸).

درایوژنی و امنیت زیستی

سلامت انسان و اثرات زیست محیطی مهمترین فاکتورهایی هستند که باید در تعیین محدودیت‌های استفاده از درایوژنی در نظر گرفته شوند (۱۹). ارتش و سازمان‌های اطلاعاتی تعداد زیادی از کشورها، نگرانی خود را از گسترش کنترل نشده کریسپر ابراز کرده‌اند به‌طوری‌که در سال ۲۰۱۸، James Clapper، مدیر اطلاعات ملی ایالات متحده، برای اولین بار ویرایش ژنوم را به عنوان یک سلاح بالقوه کشتار جمعی مطرح کرد و دارپا برنامه‌ای به نام ژن‌های ایمن را تعریف کرد که رسالتش حمایت از راه‌های دفاعی در برابر سلاح‌های مهندسی ژنتیکی شده، بود. ۶۵ میلیون دلار کمک مالی به این طرح اختصاص داده شد و ارتش آمریکا به بزرگترین منبع پول برای تحقیقات حوزه کریسپر مبدل گردید. از این بودجه ۳.۳ میلیون دلار به Jennifer Doudna، برنده جایزه نوبل در حوزه ویرایش ژنی، اختصاص یافت تا در خصوص روندهای مقابله ای با مخاطرات کریسپر، فعالیت نماید. بخشی از این بودجه نیز به دکتر Omar Akbari اختصاص یافت تا به دنبال توسعه سیستم‌های درایو ژنی قوی و برگشت‌پذیر برای کنترل جمعیت پشه آئدس باشد تا در محیط‌های طبیعی شبیه سازی شده آزمایش گردد. در همین راستا حمایت های دارپا به تیمی در MIT به رهبری دکتر Kevin Esvelt برای مطالعه درایو هایی که می‌توانند بروز تغییرات ژنتیکی را در جمعیتی از ارگانیسم‌ها مانند پشه‌ها یا موش‌ها کنترل کند، تعلق گرفت (۱،۲۰). علاوه بر این، گروه ETC به عنوان یک سازمان دیده‌بان زیست فناوری، درایوهای ژنی را به عنوان بمب‌های ژنی معرفی کرده و نگرانی خود را در خصوص هدف قرار دادن میکروبیوم انسان یا منابع غذایی با استفاده از سلاح های زیستی مبتنی بر درایوهای ژنی اعلام کرده است. Bill Gates نیز در گردهمایی برتر علمی آمریکا در تاریخ ۱۴ فوریه ۲۰۲۰، از هوش مصنوعی و ویرایش ژنی به عنوان فناوری‌های موثر بر سلامت انسان، نام برد و از تحقیقات موثری که با حمایت مستقیم موسسه خودش به منظور کنترل بیماری مالاریا انجام شده است، یاد کرد؛ در این تحقیقات با درایوهای ژنی توانسته‌اند روی پشه آنوفل تاثیر گذاشته و سبب انقراض و جلوگیری از تکثیر آن‌ها شوند و بالطبع واسط بیماری مالاریا که آن را به انسان منتقل می‌کند را از بین ببرند. به همین دلیل در تعریفی دیگر از فناوری درایوهای ژنی، این فناوری به عنوان فناوری انقراضی، معرفی شده است (۱۷).

لازم به ذکر است که اثرات مثبت ترکیب درایوژنی با فناوری ویرایش ژن در سلامت انسان، غیرقابل انکار است، اما تعداد قابل توجهی از عوارض جانبی چه در حوزه اخلاقی و چه در حوزه سلامت جسمانی افراد، برای این کار در نظر گرفته شده است. انجام

تحقیقات درون آزمایشگاهی روی درایوژنی و حاملان متداول آن‌ها در تعدادی از کشورها مانند اسکاتلند کاملا قانونی بوده و با قوانین مدونی کنترل می‌شود و اعتقاد محققین بر این است که قبل از قرار دادن درایوژنی در فهرست تهدیدات، باید تحقیقات گسترده‌ای روی آن‌ها انجام گرفته، نتایج طبقه‌بندی شوند و هر حامل بر اساس ویژگی‌های منحصر به فردی که دارد از نظر محسوب شدن به عنوان یک تهدید زیستی، رتبه بندی گردد (۸).

کاربردهای متداول درایوژنی

درایوها قادرند یک نسخه ویرایش شده از ژن را درون سلول‌های زنده، با نسخه طبیعی همان ژن جایگزین کنند که این تغییر می‌تواند طی نسل‌ها به فرزندان منتقل گردد. جاندار ویرایش شده توسط درایوژنی، توانایی جفت‌گیری با جاندار طبیعی را دارد، لذا فرزندان حاصله حاوی نسخه تغییر یافته هم می‌شوند. به این ترتیب با درایوهای ژنی می‌توان هر صفتی که تاکنون شناخته شده است را دستکاری کرد و طی مدت زمان مشخصی یک گونه جانوری یا گیاهی را کاملا تغییر داد (۲). درایوهای ژنی قابلیت حفاظت و نجات گونه‌های در معرض خطر را دارند، به عنوان مثال در خصوص پرندگان ساکن هاوایی که به شدت تحت تاثیر مالاریای پرنده‌ای قرار دارند؛ با درایوژنی می‌توان جمعیت پشه‌های ناقل این میکروب را کاهش داد. به جز حشرات، برخی از پستانداران مانند موش خانگی را نیز می‌توان تحت تاثیر درایوهای ژنی قرار داد. حوزه دیگری که درایوژنی به شدت می‌تواند در آن عرض اندام کند، حوزه کشاورزی و دخالت در ژنوم گیاهان زراعی می‌باشد. با همه این‌ها قابل توجه‌ترین و مهمترین کاربرد درایوهای ژنی، حضور آن‌ها در حوزه سلامت عمومی و پزشکی است؛ با استفاده از درایوهای قرار داده شده در ژنوم حشراتی چون ناقل بیماری‌های تب دنگو، زیکا، تب زرد و مالاریا، می‌توان تا حدودی این عارضه‌ها را تحت کنترل درآورد (۲۱).

درایوها را می‌توان طوری برنامه‌ریزی کرد که خود ناقل بیماری از بین نرود بلکه تنها توانایی بیماریزایی‌اش را از دست بدهد (۱۲). به این ترتیب درایوهای ژنی می‌توانند به ما کمک کنند تا مشکلات جهانی در کشاورزی، حفاظت و سلامت انسان را به روشی هدفمندتر از رویکردهای قبلی بررسی کنیم. از دیگر کاربردهای آن‌ها می‌توان به ایجاد مقاومت ژنتیکی به علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها، افزایش تنوع زیستی با کنترل و یا از بین بردن گونه‌های مهاجم مانند موش و از بین بردن بیماری‌های عفونی اشاره کرد (۱۸،۲۲). درایوهای ژنی می‌توانند از بیماری‌های انسانی و حیوانی جلوگیری کرده، ارزش غذایی محصولات کشاورزی را افزایش داده، امنیت غذایی را تامین کنند، از گونه‌های در معرض خطر محافظت نمایند، آلودگی و سمیت را کاهش داده، اکوسیستم را در اختیار بگیرند و اثرات مستقیمی روی تغییرات آب و هوایی داشته باشند. اما با همه این مزایا، به‌کارگیری آن‌ها با ریسک همراه است و می‌تواند باعث به خطر افتادن موجودات زنده و سیستم طبیعت گردد (۲۳،۲۴). پیاده‌سازی فناوری کریسپر درون جنین‌های انسانی و بررسی نتایج آزمایشات حاصله، این امید را درون محققان زنده کرد که درایوژنی می‌تواند درون جسم انسان‌ها عملکرد داشته باشد و منجر به تغییر جمعیت انسانی در مقیاس وسیع و در مدت زمانی بالغ بر چندین دهه بشود. اما همچنان رخ دادن جهش‌های ناخواسته به‌واسطه کریسپر می‌تواند دردسرساز باشد و قبل از آنکه حضور آن‌ها تشخیص داده شود، طی نسل‌ها منتقل شده و جمعیت انسانی هدف را متاثر سازد (۱۷،۲۵).

یکی از اولین آزمایشات و تحقیقاتی که از ترکیب فناوری کریسپر و درایوژنی بهره برد، ایجاد مقاومت در برابر ویروس زیکا درون پشه‌های وحشی ناقل این میکروب بود. همچنین آزمایشات زیادی در مورد درایوهای ژنی کریسپری و شته‌های ناقل مالاریا انجام شده که حداقل در تئوری اثبات می‌کند درایوژنی در صورت رهاسازی میان جمعیت وحشی پشه‌های هدف، می‌تواند به طور کامل این پشه‌ها را دستخوش تغییر کرده و مانع انتقال مالاریا شود (۱۷). همچنین اخیراً یک سیستم درایو ژن مبتنی بر کریسپر-Cas9 برای تولید یک دروزوفیلا هموزیگوت که حاوی جهش از دست دادن عملکرد است، توسعه یافته است (۱۳). استفاده از آفت کش‌ها و رهاسازی حشرات عقیم در محیط طبیعی راهکارهای متداول برای کنترل حشرات آسیب‌زا به مزارع کشاورزی هستند اما این روش‌ها صرفه اقتصادی ندارند. درایوهای ژنی می‌توانند برای کنترل آفات مزارع و از بین بردن حشرات و جوندگان دردسرساز و حتی مگس میوه، استفاده شوند. این المنت‌ها معمولا ژن‌های حیاتی در ماده‌ها را هدف قرار می‌دهند تا ژن ویرایش شده از والد ماده و ژن وحشی از والد نر به نسل بعد منتقل شود (۲۶). با درایوژنی می‌توان حشره را به طور کامل از بین برد، مقاومت آن را در برابر حشره کش‌ها کاهش داد و یا ویژگی‌هایش را طوری دستکاری کرد که تمایلش به محصولات زراعی از بین برود. پشه بیش از هر موجود دیگری روی زمین باعث رنج انسان می‌شود و درایوهای ژنی مبتنی بر کریسپر ممکن است بهترین سلاحی باشند که ما در برابر تهدید پشه‌ها داریم. همچنین درایوها می‌توانند از پشه به عنوان یک وسیله نقلیه استفاده کرده و به کمک آن خودشان را به اهداف انسانی، گیاهی و حیوانی برسانند، در این حالت پشه، جاندار هدف را آلوده کرده و درایوها را به جسم وی وارد می‌نماید (۵). جدای از حشرات، کنترل موش‌ها و پستاندران موذی نیز هدف عمل و طراحی درایوهای ژنی می‌باشد (۲،۲۷).

در سال ۲۰۱۵ دانشمندان با موفقیت ۹۷ درصدی توانستند از ترکیب فناوری کریسپر و درایوهای ژنی برای هدایت ژنی خاص به رنگدانه‌ای اختصاصی در ژنوم مگس استفاده کنند، در نتیجه مگس‌های ویرایش شده‌ای زاده شد که به جای رنگ زرد قهوه‌ای معمول گونه، به رنگ زرد روشن بودند. شش ماه بعد همان تیم نتایجی را در مورد پشه‌ها گزارش کرد که حاصل از دستکاری ژنی

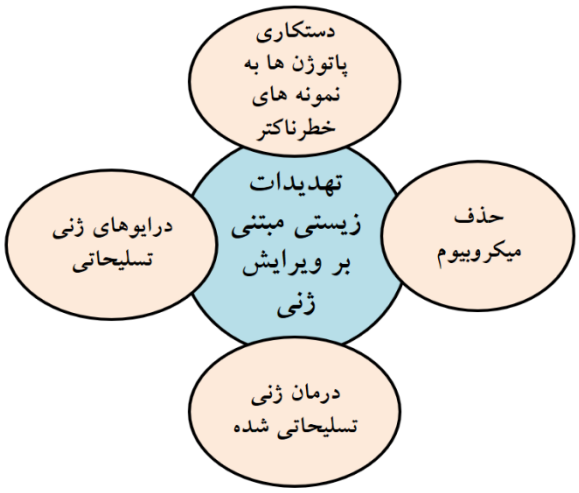
بود که پشه‌های نسل بعدی را نسبت به آلودگی پلاسمودیوم فالسیپاروم، انگل مسئول عفونت مالاریا، مقاوم می‌کرد. میزان موفقیت آزمایشات در پشه‌هایی که این ژن جدید روی آن‌ها آزمایش شده بود، ۹۹/۵ درصد نشان داده شد. در آزمایشی دیگر در بریتانیا، ژنی به‌واسطه درایوهای ژنی در میان جمعیت پشه‌ها منتقل شد که ماده‌ها را عقیم می‌کرد و می‌توانست به جای ریشه کن کردن مالاریا، با تغییر ژنتیکی پشه‌های ناقل این بیماری، ابزاری ارائه دهد که کل جمعیت انتقال دهنده را با ممانعت از تولید مثل از بین ببرد. اگر این ژن دستکاری شده در جمعیت پشه‌های وحشی باقی بماند در نهایت ممکن است منجر به نابودی کامل گونه مورد نظر گردد (۵). متداول‌ترین مسیرها برای سرکوب رشد تهاجمی و تولیدمثل بی رویه علف‌های هرز در مزارع کشاورزی استفاده از مواد شیمیایی برای نابودی آن‌ها و حذف مکانیکی این گیاهان غیرمفید می‌باشد. استفاده از علف کش‌ها علاوه بر وارد آوردن خسارات زیست محیطی ممکن است امنیت غذایی را به خطر انداخته و مستقیما اثرات منفی روی سلامت کشاورز مانند ایجاد اختلالات تنفسی و پوستی بگذارد، همچنین با حذف مکانیکی احتمال از بین رفتن بخشی از محصولات هدف افزایش می‌یابد. کاربرد برجسته دیگر درایوهای ژنی برای کنترل علف‌های هرز از دو رویکرد پیروی می‌کند؛ ایجاد تغییر در ژنوم علف‌ها به نوعی که به طور کامل از بین بروند یا ایجاد تغییراتی که منجر به کاهش پایداری محیطی آن‌ها بشوند (۲۸).

در حال حاضر سرعت و انعطاف پذیری این رویکردهای ویرایشی محدود است، زیرا کروموزوم های اصلاح شده به صورت عمودی از نسلی به نسل دیگر ارث می‌رسند. در تلاشی برای حذف این محدودیت، یک برنامه تحقیقاتی توسط آژانس پروژه‌های تحقیقاتی پیشرفته دفاعی ایالات متحده (دارپا) با هدف پراکندگی ویروس‌های عفونی اصلاح شده ژنتیکی که برای ویرایش کروموزوم‌های محصول خاصی به طور مستقیم در مزارع مهندسی شده‌اند، در حال انجام است. این مهندسی ژنتیک برمبنای انتقال افقی است نه وراثت عمودی. این برنامه تصریح می‌کند که وسیله گسترش انتقال افقی عامل تغییر ژنتیکی یافته یا HEGAAهای (Agents Alteration Horizontal Enviromental Genetic) ویروسی به محیط، باید مبتنی بر حشرات باشد. طبق گزارش‌ها، گیاهان ذرت و گوجه فرنگی هدف آزمایش‌های فعلی می‌باشند و حشراتی چون مگس‌های سفید و شته‌ها نیز در دستورکار قرار دارند. مناسب‌ترین کاندید برای توسعه HEGAAها سیستم‌های کریسپری مهندسی شده‌ای هستند که بتوانند بخشی از یک ویروس بشوند. هدف این سیستم، استفاده از یک ویروس اصلاح شده ژنتیکی برای انجام ویرایش ژنی در محصولات کاشته شده و حاضر در مزارع، توسط حشرات حامل ویروس خواهد بود. اظهارات متعددی که توسط دارپا و محققین مرتبط با این پروژه ارائه شده، نشان می‌دهد بخش اصلی همه برنامه‌ها، ویرایش کروموزومی گیاه توسط پروتئین‌های کریسپری کد گذاری شده درون ویروس است. البته در صورت تسلیحاتی شدن، HEGAA می‌تواند قابلیت انتقال بالایی به گونه‌های زراعی به ویژه در جایی که از حشرات به عنوان وسیله انتقال استفاده می‌شود، داشته باشد. اگر این امر به عنوان یک هنجار جهانی برای تأمین مالی پروژه‌هایی که چنین جهت‌گیری های بالقوه خطرناکی دارند پذیرفته شود، قوی‌ترین شیوه‌ها و قوانین که برای بیش از ۵۰ سال به حفظ جهان در برابر استفاده از سلاح‌های زیستی ویرانگر کمک کرده‌اند، ممکن است به طور جدی تضعیف شوند (۲۹).

مخاطرات درایوژنی

درایوهای ژنی تسلیحاتی شده در کنار دستکاری پاتوژن‌ها به نمونه‌های خطرناکتر، حذف میکروبیوم و ژن درمانی هدفمند، می‌توانند به سهولت یک ژن مضر را درون یک جمعیت شایع کنند، حشرات بی ضرر را به ناقلین بیماری‌های خطرناک تبدیل کنند، دامنه بیماری‌زایی آن‌ها را افزایش دهند، دامنه اکولوژیکی بیماری را به‌واسطه حشرات خاصی گسترش دهند و به‌طور خاص حشرات یک ناحیه، مثلا گرده افشانان را تحت تاثیر قرار بدهند. به این ترتیب می‌توان به صورت نامحسوس خرابکاری‌هایی را در بخش کشاورزی و حشره‌شناسی یک کشور، پیاده سازی نمود (۱). سیستم‌های درایو ژنی، گسترش عناصر ژنتیکی را در میان جمعیت‌ها تسریع می‌کنند و اطمینان می‌دهند که این عناصر بیشتر از چیزی که در توارث مندلی پیش‌بینی می‌شود، به ارث می‌رسند. درایوهای ژنی هدایت شونده با RNAهای راهنما و مبتنی بر کریسپر-Cas9، می‌توانند در هر آزمایشگاهی که قادر به ساخت ارگانیسم‌های تراریخته باشد، ساخته شوند. آن‌ها پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای رسیدگی به مشکلات جهانی در بهداشت، کشاورزی و امنیت دارند، اما به‌کارگیری آن‌ها برای تغییر جمعیت‌های وحشی خارج از آزمایشگاه باید با احتیاط زیادی انجام شود و محققان باید اطمینان حاصل کنند که این عوامل فرار نمی‌کنند. در اصل دانشمندانی که در آزمایشگاه با ساختارهای درایو ژنی کار می‌کنند مسئول محصور نگه داشتن آن‌ها می‌باشند. متاسفانه گاها مشاهده می‌شود که شرکت‌های فعال در حوزه بیوتروریسم بدون غربال کردن مشتری‌ها، ابزارهای ویرایش ژنی را در اختیار مردم قرار می‌دهند و نگران تبدیل شدن یک میکروارگانیسم غیر بیماری‌زا به یک سلاح زیستی نیستند (شکل ۲) (۱۳).

گروه "شروعی تازه" با هدف ایجاد اصلاح در جامعه و از بین بردن افراد نامطلوب شکل گرفت. افراد این گروه تعدادی از سفیدپوستان برتری طلب هستند که در نظر دارند بدون بروز رفتارهای خشونت‌آمیز و اقدامات جنگ طلبانه، توسط به‌کارگیری فناوری کریسپر و ویرایش باکتری‌های غیربیماری‌زا، سلاح زیستی را بسازند که اقلیت‌های جامعه را نابود کرده و در جهت رسیدن به یک جمعیت غالب سفیدپوست گام بردارند. اولین اقدام این گروه



شکل-۲. خطرات زیستی ناشی از به‌کارگیری فناوری ویرایش ژنوم (۱).

تولید سم کشنده بوتولینیوم در اثر دستکاری ایکولای بود که مواد اولیه این اقدام را از یکی از همان شرکت‌هایی تامین کردند که حین فروش محصولات، مشتری‌ها و اهدافشان را غربال نمی‌کنند. اقدام بعدی آن‌ها پرورش سویه‌ای دیگر از ایکولای بود که بتواند سم شیگا را بیشتر از حد معمول تولید کند. این سویه به دلیل انتشار توسط آب و مواد غذایی می‌تواند باعث مسمومیت گسترده شود. هدف این گروه از افزایش بیان سم شیگا این است که مواد غذایی و نوشیدنی‌های رستوران‌های واقع در محله‌هایی که اقلیت‌های جامعه در آنجا ساکن هستند را آلوده کرده و به این ترتیب افراد مورد نظر از جامعه حذف شوند. به این ترتیب در اختیار در آوردن درایوهای ژنی توسط انجمن‌هایی این چنین در جهت اعمال اصلاح نژادی دور از ذهن نخواهد بود. آکادمی ملی علوم، مهندسی و پزشکی آمریکا یا NASEM (NationalAcademies of Sciences, Engineering, and Medicine) در سال ۲۰۱۸ گزارشی را مبنی بر کاربردهای فناوری زیستی در توسعه سلاح‌های زیستی منتشر کرد که در این گزارش تاثیرات منفی درایوهای ژنی روی سلامت انسان‌ها در یک بازه کوتاه، بسیار ناچیز برشمرده شد اما همانطور که انسان نیز تولیدمثل جنسی دارد، اگر حملاتی با اهداف دراز مدت طراحی شود، مثلا برای تحت تاثیر قرار دادن سه نسل آینده، درایوها می‌توانند به انجام شدن این حملات کمک کنند (۱).

آدنوویروس‌های مهندسی شده که توانایی نفوذ به مخاط یا شکستن سد خونی مغزی را پیدا کرده اند، ناقل‌های مناسبی برای تحویل کریسپر به شمار می‌آیند و می‌توانند در این امر دخالت کرده تا با درایوهای ژن همراه شوند. با این حال توسعه درایوهای ژنی برای منتشر کردن ژن‌های مضر بین گیاهان و جانوران یکی از تهدیدات زیستی مهم ناشی از ویرایش ژن برشمرده می‌شوند. به احتمال زیاد در مورد گیاهان، در صورتی که دانه‌های گیاهی تغییر یافته توسط درایوژنی، به صورت اتفاقی و در مقیاس خرد در طبیعت رها شوند، به دلیل برخی محدودیت‌ها و ناسازگاری‌هایی که با جمعیت وحشی و اکوسیستم دارند، خیلی زود از بین خواهند رفت. اما زمانی که با برنامه قبلی اقدام به رهاسازی آن‌ها شود، اتفاقات کاملا متفاوتی رخ خواهد داد (۳۰). فناوری درایوژنی می‌تواند به مهندسان زیستی اجازه دهد ژن‌های جدید و ویژگی‌های حاصل از آن‌ها را با سرعت فوق العاده بالا به جمعیت‌های وحشی ساکن طبیعت وارد کرده و باعث به ارث رسیدن این صفات به طرز غیرقابل کنترلی به نسل‌های بعدی شوند (۵). به عنوان مثال تطبیق فناوری درایو ژنی برای کنترل حشره ناقل مالاریای انسانی نیازمند توسعه یک سیستم درایوژنی مبتنی بر اندونوکلئاز است که با توانایی پشه ها برای انتقال بیماری تداخل ایجاد کند. این امر می‌تواند با جلوگیری از توسعه انگل یا با کاهش توانایی تولیدمثلی حشره ناقل به دست آید (۱۷).

با صرف نظر از اهداف سوء افراد در جهت استفاده از فناوری کریسپر و توسعه درایوهای ژنی، گاهی اوقات دانشمندانی که در چهارچوب‌ها و طبق قوانین نظارتی کار می‌کنند نیز ممکن است ناخواسته باعث رقم خوردن اتفاقات ناگوار و مشارکت در جنگ‌های زیستی شوند؛ مثلا انتشار سهوی یک میکروارگانیسم دستکاری شده در طبیعت یا علنی کردن نتایج تحقیقاتی که با اهداف بشردوستانه انجام گرفته است. تعدادی از گروه‌های طرفدار محیط زیست و مخالف با این فناوری، نگران اثرات درایوهای ژن روی گونه‌هایی هستند که اکوسیستم به شدت به آن‌ها وابسته است و تغییر این گونه‌ها می‌تواند به راحتی اجزای یک اکوسیستم را مختل کند. در همین راستا گزارشی از رها شدن پشه‌های درایوژنی در طبیعت منتشر شد که مربوط به دزدی کارت ورود به آزمایشگاه از یک محقق فعال در حوزه درایوهای ژنی که قصد داشت پشه‌های ناقل مالاریا را برای توقف این بیماری اصلاح کند، بود. شخصی که کارت را دزدیده بود به آزمایشگاه محل نگهداری پشه‌ها وارد شد و عمدا تعدادی از آن‌ها را در طبیعت رها کرد. علنی شدن این اخبار نگرانی تعداد قابل توجهی از دانشمندان و سیاست مداران را

برانگیخت، زیرا خفاش قهوه‌ای کوچک یکی از همان گونه‌هایی است که به شدت روی اکوسیستم آن ناحیه تاثیر گذار است که یکی از منابع غذایی این خفاش همین پشه‌ها می‌باشند. بیشتر نگرانی‌ها بابت تحت تاثیر قرار گرفتن این گونه از خفاش توسط پشه‌های درایوژنی بود (۱،۵). مثال دیگر مربوط به مگس میوه مدیترانه‌ای که یکی از آفات آجیل، میوه‌ها و سبزیجات است و آسیب‌های جدی اقتصادی به بخش کشاورزی و تجارت وارد می‌آورد، می‌باشد. یکی از اهداف دانشمندان ایالات متحده و پروژه‌ای که توسط دولت حمایت می‌شود، گسترش درایوهای ژنی در بین جمعیت این مگس‌ها برای کاهش تعداد زاد و ولد آن‌ها می‌باشد. رهبران هدایت کننده این آزمایش طی یک اقدام، قصد انتقال تعدادی از مگس‌های حاوی درایوهای ژن را به آزمایشگاه دیگری داشتند که برخی از مگس‌ها طی این انتقال کنترل نشده، فرار کردند اما خوشبختانه به دلیل موقعیت جغرافیایی آزمایشگاه و شرایط آب و هوایی محلی که مگس‌های اصلاح شده در آن رها شده بودند، احتمال گسترش درایوهای ژنی در بین جمعیت وحشی بسیار ناچیز گزارش شد (۳۱).

ترکیب کریسپر و درایوژنی می‌تواند منجر به ساخت ابزارهای زیستی برای القا سرطان یا بیماری های ژنتیکی که اثراتش را در نسل‌های بعدتر نشان خواهد داد، بشود (۵،۳۲). از آنجایی که درایوهای ژنی برای گسترش به جاندارانی وابسته هستند که تولیدمثل جنسی دارند، استفاده از آن‌ها در حملات رعدآسا، بی اثر خواهد بود چراکه باید به تعداد زیاد و به صورت مخفیانه توسط زادوولد ناقل گسترش پیدا کنند، اما برای دولت‌هایی که درگیر جنگ فرسایشی هستند، می‌توانند مفید واقع شوند (۱). ویرایش ژنتیکی در مقیاس وسیع توسط درایوهای ژنی و به دنبال آن ساخت سلاح‌های زیستی که با این مکانیسم عمل می‌کنند همچنان این ایراد را دارد که ممکن است باعث بروز فنوتیپ‌های ناخواسته و پیش‌بینی نشده‌ای بشود. این امر تا حدودی به دلیل اثرات خارج از هدفی است که کمپلکس کریسپر از خودش به جا می‌گذارد و می‌تواند ژن‌های غیر هدف را نیز دستخوش تغییر بکند. در این صورت زمام امور حتی از دست متولیان تهدید زیستی هم خارج شده و ممکن است فجایعی وحشتناک‌تر از حملاتی که تاکنون توسط گروهک‌های تروریسی رخ داده، اتفاق بیوفتد (۳۳،۳۴). بسیاری از خطرات و عوارض‌های جانبی فناوری‌های نوین، از جمله درایوهای ژنی متاثر از کریسپر همچنان ناشناخته است و تعدادی از آن‌ها به لحاظ تئوری، احتمال به وقوع پیوستن دارند اما با قطعیت نمی‌توان درصد رخداد آن‌ها را محاسبه نمود. لذا باید جوانب احتیاط را رعایت کرد و در مورد انتقال این ابزارهای ژنتیکی از آزمایشگاه به طبیعت شتابزده عمل نکرد. درایوهای ژنی با قابلیت ایجاد تغییرات ارثی در جامعه هدف، منجر به تغییر رفتار آن جمعیت نیز می‌شوند که این تغییر رفتار در اکثر مواقع نامطلوب تلقی شود (۲۱). توافق گسترده‌ای وجود دارد که نگرانی‌های مشروع امنیت زیستی نباید تحقیقات اساسی و توسعه فناوری‌هایی که به نفع نوع بشر هستند را تضعیف کند، اما متأسفانه، میزان سودمندی یا مضر بودن پیشرفت‌های علمی معمولا قابل ارزیابی نیست (۲۳).

راهکارهای مقابله ای با درایوهای ژنی

دانشمندانی که به دنبال رسیدن به درایوهای ژنی مبتنی بر کریسپر هستند، صراحتا از نیاز به سنجش دقیق مخاطرات آن قبل از انجام آزمایش‌های بیشتر و توسعه دستورالعمل‌هایی که تضمین کند تحقیقات ایمن انجام خواهند شد، صحبت کرده‌اند. بهترین ضمانت برای جلوگیری از انتشار تصادفی یک درایوژنی در جهان ایجاد موانع فیزیکی برای جلوگیری از بیرون آمدن ارگانیسم مورد آزمایش از محیط آزمایشگاه و ایجاد موانع اکولوژیکی بین سکونتگاه جانداران دیگر و موقعیت جغرافیایی آزمایشگاه‌ها می‌باشد. دانشمندان برای روزی که این محدودیت‌ها با شکست مواجه شوند هم ایده‌های مختلفی پیشنهاد کرده‌اند که از نظر تئوری قابلیت غیرفعال کردن درایوهای ژنی را دارند. یکی از این روش‌ها، اصطلاحا درایو معکوس نامیده می‌شود که در آن از یک درایوژنی که مشابه پادزهر عمل می‌کند و قادر به اصلاح تغییرات صورت گرفته توسط درایو اصلی و بازگرداندن ژنوم به حالت اولیه‌اش می‌باشد، استفاده می‌گردد (۵،۶). درایو معکوس باید طوری طراحی شود که بتواند تغییر ژنتیکی ایجاد شده توسط درایو اولیه را بازنویسی کرده و آن را به فرم طبیعی برگرداند. در صورت حضور هر دوی این درایوها، درایو ژنی اولیه مغلوب درایو ژنی معکوس می‌گردد. البته ایجاد آلل‌های مقاومتی که به طور طبیعی درون سلول بوجود می‌آیند نیز می‌تواند با اثرات درایوها، مقابله کند. راهبرد دیگر، انجام آزمایش‌ها در منطقه‌ای فاقد جمعیت وحشی سویه مورد نظر، هنگامی که درایوهای ژن مصنوعی در آزمایشگاه مطالعه می‌شوند و این توالی‌های مصنوعی در جمعیت‌های طبیعی یافت نمی‌شوند، می باشد. این راهبردها معمولا زمانی که جداگانه به کار گرفته می‌شوند، آسیب‌پذیر هستند اما با ترکیب چند مورد از آن‌ها، ایمنی چند برابر خواهد شد و آزمایش‌های درایوژنی را می‌توان با حداقل خطر ایجاد تغییر در جمعیت‌های وحشی انجام داد (۲،۱۳).

با توجه به پیشرفت دانش مربوط به درایوهای ژنی، تمایل محققان برای کار کردن با آن‌ها روز به روز بیشتر شده و تعداد آزمایشگاه‌های فعال در این زمینه رشد قابل توجهی داشته است. به دنبال این امر و تعامل تعدادی از آزمایشگاه‌ها با هم و حتی تعامل آزمایشگاه با صنعت، درخواست‌هایی برای جابه جایی جانداران تحت اثر درایوهای ژنی مطرح می‌شود ولی به دلیل نبود قوانین حمل و نقلی مختص جانداران درایوژنی، احتمال رهاسازی تصادفی آن‌ها در طبیعت افزایش یافته است (۱،۲۰). فرار غیرعمدی جانداران حامل درایوهای ژنی از آزمایشگاه و آلوده‌سازی جانداران وحشی ساکن در طبیعت، عدم توانایی در کنترل پراکنش درایوهای ژنی بین جاندارانی که از یک گونه هستند اما شامل جمعیت هدف

نمی‌شوند، عدم توانایی در متوقف کردن فعالیت آن‌ها حین آزمایش آن هم زمانی که نتایج نامطلوبی بروز می‌دهند، عدم توانایی در جمع آوری آن‌ها از طبیعت بعد از رهاسازی و عبور کنترل نشده موجودات حامل درایوهای ژنی از مرزهای جغرافیایی و ایجاد مشکلات بین‌المللی، برخی از نگرانی‌های استفاده از درایوهای ژنی می‌باشند (۸). در صورت امکان، آزمایشگاه‌ها برای تعامل با هم به جای ارسال جانداران ویرایش شده، باید ساختارهای DNA یا اطلاعات کافی برای بازسازی آن درایوژنی در مکان‌های دیگر را ارسال کنند. دستورالعمل‌هایی برای توزیع مواد باید وضع شود و بحث‌های گسترده و مداوم بین گروه‌های مختلف در مورد استفاده صحیح و مشارکت عمومی باید انجام گیرد (۱۳).

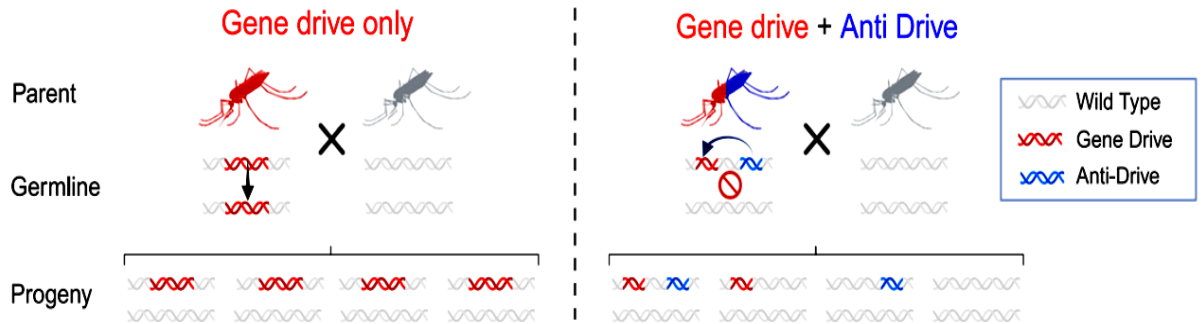
عناصر درایوژنی برای حمل محموله‌های اضافی نیز انعطاف‌پذیر بوده و این امر آن‌ها را برای استراتژی‌های اصلاح جمعیت با هدف اصلاح ناقل‌ها و ایجاد فنوتیپ‌هایی مانند مقاومت در برابر انگل، مناسب می‌سازد. امکان استفاده از کریسپر-Cas9 در پشه‌ها به جامعه علمی یادآوری کرد ویرایش ژنوم و مهندسی نوکلئازها دیگر از نظر فنی، گلوگاهی برای مقابله با آفات و حشرات، نخواهد داشت (۱۲). برخی دیگر از راه‌ها برای تحت کنترل قرار دادن جانداران متاثر از درایوژنی شامل طراحی درایوهایی است که محدودیت‌های جغرافیایی داشته باشند و نتوانند به راحتی در سطح جهان منتشر شوند، خود محدودکننده بوده و بعد از گذشت مدت زمانی غیرفعال شوند و یا همراه با برخی المنت‌های شیمیایی توسعه یافته، ساخته شوند تا در صورت لزوم محققین بتوانند آن‌ها را از بین ببرند. اما از آنجایی که هنوز هیچ کدام از این راهبردها در طبیعت آزمون نشده‌اند، نمی‌توان درصد اثربخش بودن یا نبودن آن‌ها را بیان کرد. با رهاسازی جانداران متاثر از درایوژنی، وقوع سه سناریو خطرآفرین دور از ذهن نخواهد بود: ۱) داشتن جهانی مصنوعی که بر مبنای مهندسی ژنتیک ساخته شده است، ۲) وقوع رفتارهای مجرمانه و افزایش فعالیت‌های حوزه بیوتروریسم، ۳) آسیب گسترده به زیست بوم و رخ دادن فجایع غیرقابل کنترل در طبیعت. البته با گذشت دهه‌ها و پیشروی در تحقیقات، وقوع هر کدام از این سناریوها ممکن است تضعیف یا تقویت شود. در صورت وضع قوانین مدون و محدود کننده برای استفاده از درایوژنی در برخی از کشورها، احتمالا شاهد خواهیم بود که دانشمندان و محققان علاقه‌مند به این حوزه به کشورهایی مهاجرت کنند که قوانین سخت گیرانه‌ای در مورد درایوژنی ندارند. لذا بهتر است برای گرفتن تصمیمات کلی در مورد این المنت‌ها، تا حد امکان از مشارکت حداکثری کشورها بهره گرفت (۳۵،۳۶).

درایوهای ژنی مهندسی شده با یک مانع بزرگ تحت عنوان تشکیل آلل های مقاومتی در برابر درایوها، روبرو هستند. این آلل‌ها زمانی تشکیل می‌شوند که شکست ایجاد شده در ژنوم به جای ترمیم با روش HDR با روش NHEJ تعمیر شود. چندین استراتژی برای کاهش سرعت تشکیل آلل های مقاومت از جمله استفاده از چندین gRNA و پروموترهای بهبود یافته با موفقیت آزمایش شده است (۷،۴). این روش‌ها در تعدادی از ارگانیسم‌ها مانند ملانوگاستر به اندازه کافی کارآمد نیستند اما تحقیقات مشخص کرده‌اند تحت تاثیر قرار دادن برخی از ژن‌ها مانند ژن‌های هاپلولتال توسط درایوهای ژنی که همراه چند gRNA فعالیت می‌کنند می‌تواند تا حدودی راهگشا باشد و بررسی نتایج حاصل از استفاده gRNAهای چندگانه در پشه آئدس حاکی از اثربخشی این مسیر برای مهار آلل‌های مقاومتی در این ارگانیسم می‌باشد (۳). این واقعه در اکثر فرایندهای درایوژنی رخ می‌دهد و تا حدودی می‌تواند منجر به کنترل درایوهای ژنی و ایجاد محدودیت در عملکرد آن‌ها بشود (۸). به‌کارگیری پروموترهای مخصوص برای کاهش تشکیل آلل-های مقاومت، طراحی درایوهای ژنی را برای گونه‌های جدید دشوار کرده است. بنابراین، سامانه‌هایی که تشکیل آلل‌های مقاومت را به حداقل می‌رسانند، ممکن است برای استفاده در سیستم‌های سرکوب جمعیت مورد نیاز باشند. یک راهبرد ممکن دیگر برای کاهش تشکیل آلل‌های مقاومتی، حذف ترمیم‌های همولوگ می‌باشد. راه دیگر توسعه سیستم‌های سم- پادزهر است. یک مسیر برای توسعه سیستم‌های سم- پادزهر، مهندسی کردن یک آلل درایو ژن بصورتی که حاوی Cas9 و gRNA باشد، است تا با هدف قرار دادن ژن مورد نظر، به عنوان سم عمل کند. این درایوژن همچنین باید حاوی یک آلل تحت عنوان پادزهر باشد که شامل بخشی از کد ژنتیکی ژن هدف است، اما نمی‌تواند توسط gRNA مورد شناسایی قرار گیرد. این سیستم از تشکیل آلل‌های مقاومتی جلوگیری می‌کند. درایوهای ژنی متداول بسیار تهاجمی هستند و زمانی که احتیاج داریم توسط آن‌ها یک جمعیت محدود و خاص، مانند ارگانیسم خاصی در یک جزیره یا یک قاره را هدف قرار دهیم، مشکل ساز خواهند بود. در مقابل، درایوهای ژنی مبتنی بر سیستم‌های سم- پادزهر قادرند محدود به جمعیت‌های خاص باقی بمانند و به جمعیت‌های غیر هدف در مکان‌های دیگر حمله نکنند. از طرفی آن‌ها می‌توانند یک جزء حیاتی برای اصلاح جمعیت و برای استراتژی‌های سرکوب در نظر گرفته شوند (۷).

در طبقه‌بندی دیگری درایوهای ژنی به دو دسته درایوهای استاندارد و درایوهای محلی تقسیم می‌شوند. درایوهای ژنی استاندارد می‌توانند تمام جمعیت گونه هدف را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار دهند و محدودیت‌های جغرافیایی ندارند. این دسته از درایوهای ژنی عموما قابلیت آزمون در آزمایشگاه را ندارند و عملی شدن طرح‌های این حوزه نیاز به کسب رضایت‌های بین‌المللی دارد. این درحالی است که درایوهای ژنی محلی تنها یک جمعیت را در مقیاس جغرافیایی از پیش تعیین شده آلوده می‌کنند. درایوهای ژنی خود محدودکننده در این دسته قرار می‌گیرند که می‌توان آن‌ها را به‌واسطه محدودیت‌های دمایی و جغرافیایی تحت کنترل درآورد. دیزی درایوها (daisy drive) جزء درایوهای خود محدودکننده هستند (۲) که شامل دیزی درایوهای زنجیره‌ای (daisy chain drive) و دیزی درایوهای رشته‌ای (daisy field drive) می‌باشند. اجزاء

در دیزی درایوهای زنجیره‌ای به گونه‌ای در کنار یکدیگر چیده شده‌اند که هر جزء ضامن ارث رسیدن جزء کناری‌اش می‌باشد، پراکندگی دیزی درایوها در طبیعت نیز بر اساس همین اصل اتفاق می‌افتد. جزئی که در انتهایی‌ترین زنجیره قرار گرفته این ویژگی را ندارد و در هر نسل تعدادش نصف می‌شود، این نصف شدن تا زمانی ادامه دارد که کل سیستم دیزی درایو زنجیره‌ای از کار بیوفتد. دیزی درایوهای رشته‌ای نیز رفتار مشابهی دارند و طی هر نسل نیمی از اجزاء و المنت‌های ژنتیکی شان را از دست می‌دهند تا در نهایت کل سیستم دیزی از کار بیوفتد. درایوهای ژنی این ایراد را دارند که در صورت رهاسازی در طبیعت، به طرز غیرقابل کنترلی تا آلوده‌سازی تمام افراد گونه هدف در سراسر دنیا پیشروی می‌کنند. از نظر تئوری، دیزی درایوها راه حلی برای این مشکل محسوب می‌شوند زیرا آن‌ها خود محدودکننده هستند و بعد از گذشت مدت زمانی بعد از رهاسازی خود به خود متوقف شده و جمعیت به حالت اولیه خودش باز می‌گردد. از همین رو اثرات و عوارض جانبی این نوع از درایوها قابل پیش‌بینی و پیشگیری خواهد بود. این ویژگی باعث شده که آن‌ها نتوانند از محدوده جغرافیایی تعیین شده برای رهاسازی، فراتر روند. دیزی درایوها دو امکان را برای محققین فراهم آورده اند: ایجاد حداقل تغییرات برای حل مشکلات و اعمال این تغییرات در مقیاس کوچک (۹).

با گسترش فناوری ویرایش ژنی مبتنی بر کریسپر، مخاطرات این فناوری و فناوری‌های توسعه یافته با آن، روز به روز گسترش یافته و سبب بروز مخاطرات جدی برای سلامت انسان و امنیت زیستی شده است (۳۷). آنتی درایوها نیز المنت‌های زیستی هستند که همراه با درایوژنی استفاده شده و توانایی سرکوب کردن درایوهای ژنی، تحت کنترل درآوردن تولیدمثل جانداران هدف و جلوگیری از افت جمعیت‌های متاثر را دارند. آنتی درایوها میتوانند cas9 را غیرفعال کرده و طی نسل‌های متوالی، به تدریج درایوژنی را با ژن وحشی جایگزین نمایند. یکی از جالب توجه ترین ویژگی‌های آنتی درایوها این است که عوارض ناشی از آن‌ها تا حدودی قابل پیش‌بینی بوده و اثرات غیر هدفشان حداقلی می‌باشد (شکل ۳) (۳۵). با این همه در حال حاضر و با توجه به مطالعات منتشر شده، مناسب‌ترین روش برای مقابله با درایوهای ژنی استفاده از پروتئین‌های آنتی‌کریسپر، همزمان یا بعد از به کار رفتن درایوها است (۳۸). جدای از تحت کنترل درآوردن ویرایش ژنی توسط آنتی‌کریسپرها و کاربردهایی که می‌توانند در حوزه درمان و پزشکی داشته باشند، می‌توان از آنتی‌کریسپرها در حوزه پدافندی برای مقابله با حملات پیش‌بینی نشده‌ای که از راه کریسپر و درایوهای ژنی وارد می‌شوند، بهره لازم را برد (۶). گفتنی است سرمایه گذاری پنتاگون برای شناخت هرچه بیشتر سیستم‌های آنتی‌کریسپری احتمالا به دلیل پتانسیل بالای آن در کنترل حملات زیستی و توسعه زیرساخت‌های پدافندی کشورش می‌باشد (۲۰). از طرفی از آنجایی که توالی ژنومی یک درایوژنی در طبیعت وجود ندارد، می‌توان حضور آن را در یک جمعیت وحشی بواسطه توالی یابی ژن‌ها فهمید، اما این تشخیص نیازمند نظارت‌های طولانی مدت بر گونه‌هایی است که امکان در معرض قرار گرفتن را دارند (۱).



شکل-۳. نحوه غیرفعال کردن درایوژنی توسط آنتی درایوها (۳۵).

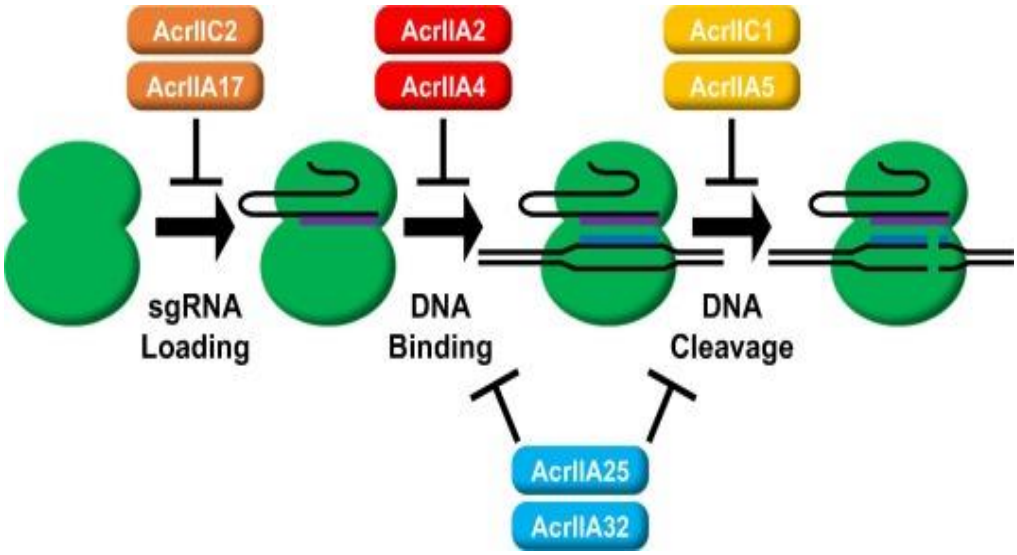
نتیجه‌گیری

پیشرفت در ساخت و توسعه درایوهای ژنی در دهه اخیر و بعد از معرفی شدن فناوری ویرایش ژنی مبتنی بر کریسپر سرعت بالایی گرفته است که در وهله اول هدف آن تحت کنترل درآوردن بیماری‌های منتقله توسط حشراتی چون پشه آنوفل و پشه آئدس می‌باشد. علاوه بر کنترل بیماری‌ها، از بین بردن آفات مزارع کشاورزی و حشرات موذی نیز در دستورکار محققین فعال در حوزه درایوهای ژنی می‌باشد. اما جدای از کاربردهای بشردوستانه این فناوری و نقش موثری که می‌تواند در حوزه سلامت و کشاورزی داشته باشد، به دلیل توانایی بالای پراکنش و تحت تاثیر قرار دادن تمام جمعیت یک گونه مشخص، یکی از مناسب‌ترین کاندیدها برای ساخت بمب‌های ژنی (زیستی) و وارد آوردن حملات بیوتروریسمی می‌باشد. تغییرات ایجاد شده توسط درایوهای ژنی می‌توانند در جاندارانی که بازه تولیدمثل کوتاهی دارند، مانند پشه‌ها و مگس‌ها، به سرعت به نسل بعد منتقل شده و اثرات مشهودی برجای بگذارند، اما کاربرد آن‌ها در پستاندارن، از جمله انسان‌ها

عموما در جنگ‌های فرسایشی و اصلاح نژادی خواهد بود. اصلی‌ترین نگرانی حال حاضر دانشمندان و سیاست مداران از توسعه درایوهای ژنی خارج از آزمایشگاه‌های زیستی، انجام شدن خرابکاری‌ها در حوزه کشاورزی و اقتصاد، محیط زیست و تغییر عمدی یا سهوی یک گونه جانوری و گیاهی می‌باشد. درایوهای ژنی می‌توانند به صورت کنترل نشده‌ای رفتار کنند، اثرات غیرقابل پیش‌بینی روی جانداران بگذارند و بدون توجه به مرزهای جغرافیایی در مناطق مختلفی گسترش یابند؛ البته توسعه درایو معکوس، دیزی درایوها و آنتی‌کریسپرها تا حدودی توانسته بر این مشکلات غلبه کند اما همچنان رهاسازی درایوهای ژنی در طبیعت پیشنهاد نمی‌شود و عموم دانشمندان خواستار وضع قوانین محدودکننده برای استفاده از این المنت‌های زیستی می‌باشند.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- کاربرد بالینی- نظامی این فناوری نوظهور و شالوده شکن را باید در حوزه دفاع زیستی و تعیین راهبردهای پدافندی جهت مقابله با خطرات احتمالی این فناوری در آینده تفسیر کرد، تا دچار غافلگیری فناوری نشویم. متاسفانه این غافلگیری در پاندمی کووید-۱۹ به جامعه علمی اثبات شد و نظریه‌های مختلفی در خصوص احتمال دستکاری ژنتیکی بودن کروناویروس جدید مطرح شده است (۳۹). با توجه به اینکه درایوهای ژنی مبتنی بر فناوری کریسپر، طراحی و توسعه می‌یابند، درنتیجه یکی از راهبردهای مقابله‌ای برای آن، آنتی‌کریسپر یا Acr (Anti-CRISPR) است. اولین بار آنتی‌کریسپرهای پروتئینی در سال ۲۰۱۳ توسط یک دانشجوی دکتری در دانشگاه تورنتو کانادا به نام Joe Bindy-Denomy کشف شدند (۴۰). اغلب آنتی کریسپرها از جنس پروتئین هستند، اما امروزه نمونه‌های غیرپروتئینی نیز شناسایی شده است که می‌توانند از جنس اسیدنوکلئیک، پپتید، مولکول‌های کوچک و پپتیدنوکلئیک اسید یا PNA باشند. این المنت‌ها از سه طریق می‌توانند فعالیت کمپلکس کریسپری را متوقف کنند: ۱) تداخل در بارگذاری sgRNA، ۲) انسداد در اتصال DNA و ۳) ممانعت در شکستن و هضم DNA (شکل ۴). براین اساس لازم است در مراکز تحقیقات نظامی، با راه‌اندازی و توسعه فناوری‌های آینده‌داری همچون درایوژنی و ویرایش ژنی، ضمن استفاده کاربردی از این فناوری به منظور توسعه صنعت زیست فناوری، راهبردهای مقابله با مخاطرات آن نیز مورد بررسی و رصد قرار گیرد.



شکل-۴. نحوه غیرفعال شدن کمپلکس کریسپری توسط آنتی کریسپرها (۴۱).

تشکر و قدردانی: این مقاله در راستای رصد فناوری‌های نوین در پژوهشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه صنعتی مالک اشتر، صورت گرفته است. این تحقیق فاقد فعالیت آزمایشگاهی بوده و کد پژوهشی آن به شماره ۳۰۲۳۲۲۰۱۱۰۰۳ در معاونت پژوهش دانشگاه صنعتی مالک اشتر ثبت شده است. بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری مسئولین این دانشگاه ابراز می‌دارند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Kirkpatrick J, Koblentz GD, Palmer MJ, Perello E, Relman DA, Denton SW. Editing biosecurity: needs and strategies for governing genome editing. George Mason University; 2018.
2. Min J, Smidler AL, Najjar D, Esvelt KM. Harnessing gene drive. Journal of Responsible Innovation. 2018;5(sup1):S40-65. doi:10.1080/23299460.2017.1415586
3. Anderson MA, Gonzalez E, Edgington MP, Ang JX, Purusothaman DK, Shackleford L, et al. A multiplexed, confinable CRISPR/Cas9 gene drive can propagate in caged Aedes aegypti populations. Nature Communications. 2024;15(1):729. doi:10.1038/s41467-024-44956-2
4. Bier E. Gene drives gaining speed. Nature Reviews Genetics. 2022;23(1):5-22. doi:10.1038/s41576-021-00386-0
5. Doudna J, Sternberg S. A crack in creation: The new power to control evolution. Random House; 2017.
6. Champer J, Yang E, Lee E, Liu J, Clark AG, Messer PW. A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020;117(39):24377-83. doi:10.1073/pnas.2004373117
7. Champer J, Lee E, Yang E, Liu C, Clark AG, Messer PW. A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. Nature Communications. 2020;11(1):1082. doi:10.1038/s41467-020-14960-3
8. Deplazes-Zemp A, Grossniklaus U, Lefort F, Müller P, Romeis J, Rüegsegger A, et al. Gene drives: benefits, risks, and possible applications. Swiss Academies Factsheet. 2020;15(4):1-7. doi:10.5167/uzh-195859
9. McFarlane GR, Whitelaw CB, Lillico SG. Gene drive: Past, present and future roads to vertebrate biocontrol. Applied Biosciences. 2023;2(1):52-70. doi:10.3390/applbiosci2010006
10. Jia N, Patel DJ. Structure-based functional mechanisms and biotechnology applications of anti-CRISPR proteins. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2021;22(8):563-79. doi:10.1038/s41580-021-00371-9
11. Sanz Juste S, Okamoto EM, Nguyen C, Feng X, López Del Amo V. Next-generation CRISPR gene-drive systems using Cas12a nuclease. Nature Communications. 2023;14(1):6388. doi:10.1038/s41467-023-42183-9
12. Hammond A, Galizi R, Kyrou K, Simoni A, Siniscalchi C, Katsanos D, Gribble M, Baker D, Marois E, Russell S, Burt A. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae. Nature Biotechnology. 2016;34(1):78-83. doi:10.1038/nbt.3439
13. Akbari OS, Bellen HJ, Bier E, Bullock SL, Burt A, Church GM, et al. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. Science. 2015;349(6251):927-9. doi:10.1126/science.aac7932
14. Garrood WT, Kranjc N, Petri K, Kim DY, Guo JA, Hammond AM, et al. Analysis of off-target effects in CRISPR-based gene drives in the human malaria mosquito. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(22):e2004838117. doi:10.1073/pnas.2004838117
15. Champer J, Chung J, Lee YL, Liu C, Yang E, Wen Z, et al. Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. Elife. 2019;8:e41439. doi:10.7554/eLife.41439
16. Yang E, Metzloff M, Langmüller AM, Xu X, Clark AG, Messer PW, et al. A homing suppression gene drive with multiplexed gRNAs maintains high drive conversion efficiency and avoids functional resistance alleles. G3. 2022;12(6):jkac081. doi:10.1093/g3journal/jkac081
17. Nestor MW, Wilson RL. Beyond Mendelian genetics: Anticipatory biomedical ethics and policy implications for the use of CRISPR together with gene drive in humans. Journal of Bioethical Inquiry. 2020;17(1):133-44. doi:10.1007/s11673-019-09957-7
18. Termanini R. Biomedical Defense Principles to Counter DNA Deep Hacking. Academic Press; 2022.
19. Callies DE. The ethical landscape of gene drive research. Bioethics. 2019;33(9):1091-7. doi:10.1111/bioe.12640
20. Isaacson W. The code breaker: Jennifer Doudna, gene editing, and the future of the human race. Simon and Schuster; 2021.
21. Kormos A, Lanzaro GC, Bier E, Santos V, Nazaré L, Pinto J, et al. Ethical Considerations for Gene Drive: Challenges of Balancing Inclusion, Power and Perspectives. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2022;10:826727. doi:10.3389/fbioe.2022.826727
22. Islam MS, Ivanov S, Robson E, Dooley-Cullinane T, Coffey L, Doolin K, et al. Genetic similarity of biological samples to counter bio-hacking of DNA-sequencing functionality. Scientific Reports. 2019;9(1):8684. doi:10.1038/s41598-019-44995-6
23. NASEM, National Academies of Sciences Engineering and Medicine, “Gene drives on the horizon: Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values” (Technical report, National Academies of Sciences Engineering and Medicine, The National Academies Press, Washington DC, USA, 2016)
24. Scudellari M. Self-destructing mosquitoes and sterilized rodents: the promise of gene drives. Nature. 2019;571(7764):160-2. doi:10.1038/d41586-019-02087-5
25. Burt A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences. 2003;270(1518):921-8. doi:10.1098/rspb.2002.2319
26. Yadav AK, Butler C, Yamamoto A, Patil AA,

Lloyd AL, Scott MJ. CRISPR/Cas9-based split homing gene drive targeting doublesex for population suppression of the global fruit pest Drosophila suzukii. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2023;120(25):e2301525120. doi:10.1073/pnas.2301525120
27. McFarlane GR, Whitelaw CB, Lillico SG. CRISPR-based gene drives for pest control. Trends in Biotechnology. 2018;36(2):130-3.
28. Kumam Y, Trick HN, Vara Prasad PV, Jugulam M. Transformative Approaches for Sustainable Weed Management: The Power of Gene Drive and CRISPR-Cas9. Genes. 2023;14(12):2176. doi:10.3390/genes14122176
29. Reeves RG, Voeneky S, Caetano-Anollés D, Beck F, Boëte C. Agricultural research, or a new bioweapon system?. Science. 2018;362(6410):35-7. doi:10.1126/science.aat7664
30. National Academies of Sciences, Division on Earth, Life Studies, Committee on Genetically Engineered Crops, Past Experience, Future Prospects. Genetically engineered crops: experiences and prospects. National Academies Press; 2016.
31. Benedict MQ, Burt A, Capurro ML, De Barro P, Handler AM, Hayes KR, et al. Recommendations for laboratory containment and management of gene drive systems in arthropods. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2018;18(1):2-13. doi:10.1089/vbz.2017.2121
32. Choi CQ. CRISPR meets its match. ACS Central Science. 2021;7(5):699-701. doi:10.1021/acscentsci.1c00427
33. Vogel KM, Ouagrham-Gormley SB. Anticipating emerging biotechnology threats: A case study of CRISPR. Politics and the Life Sciences. 2018;37(2):203-19. doi:10.1017/pls.2018.21
34. Ouagrham-Gormley SB, Vogel KM. The social context shaping bioweapons (non) proliferation. Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science. 2010;8(1):9-24. doi:10.1089/bsp.2009.0054
35. D'Amato R, Taxiarchi C, Galardini M, Trusso A, Minuz RL, Grilli S, Somerville AG, Shittu D, Khalil AS, Galizi R, Crisanti A. Anti-CRISPR Anopheles mosquitoes inhibit gene drive spread under challenging behavioural conditions in large cages. Nature Communications. 2024;15(1):952. doi:10.1038/s41467-024-44907-x
36. Resnik DB, Medina RF, Gould F, Church G, Kuzma J. Genes drive organisms and slippery slopes. Pathogens and Global Health. 2024;118(4):348-57. doi:10.1080/20477724.2022.2160895
37. Fatollahi Arani S, Zeinoddini M. Gene editing: biosecurity challenges and risks. Journal of Police Medicine. 2023;12(1):1-9. doi:10.30505/12.1.9 [In Persian]
38. Marino ND, Pinilla-Redondo R, Csörgő B, Bondy-Denomy J. Anti-CRISPR protein applications: natural brakes for CRISPR-Cas technologies. Nature Methods. 2020;17(5):471-9. doi:10.1038/s41592-020-0771-6
39. Zeinoddini M. Reasons for the creation of the new coronavirus 2019 (SARS-CoV2): Natural mutation or genetically laboratory manipulation-point of view. JRUMS. 2020;19(7):749-64. doi:10.29252/jrums.19.7.749 [In Persian]
40. Forsberg KJ. Anti-CRISPR discovery: Using magnets to find needles in haystacks. Journal of Molecular Biology. 2023;435:167952. doi:10.1016/j.jmb.2023.167952
41. Hwang S, Maxwell KL. Diverse mechanisms of CRISPR-Cas9 inhibition by type II anti-CRISPR proteins. Journal of Molecular Biology. 2023;435(7):168041. doi:10.1016/j.jmb.2023.168041